

16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术

技术领域

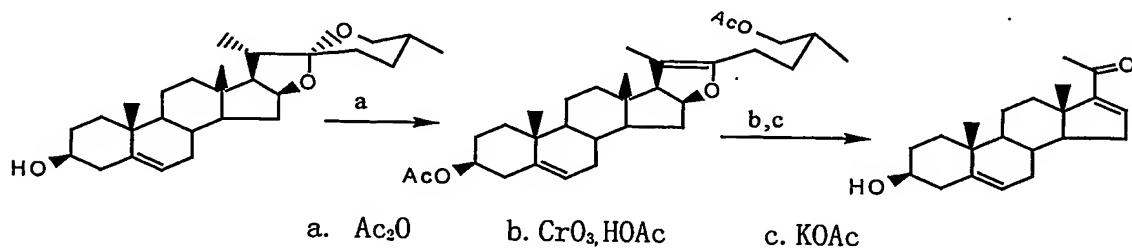
本发明涉及一种降解甾体皂甙元成为 16-去氢孕烯醇酮及其同类产品的方法。

背景技术

16-去氢孕烯醇酮 (3β -羟基-孕甾-5(6), 16(17)-二烯-20-酮) 是商品 16-去氢孕烯酮醇乙酸酯 (工业部门称为“双烯”) 的水解产物。其同类物有： 3β - 羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β - 羟基- 5β -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β , 12β - 二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β , 12α - 二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β - 羟基- 5α -孕甾-12, 20-二酮等。

16-去氢孕烯酮醇乙酸酯和 3β - 羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯是甾体激素药物的重要中间体。前者在我国的生产量在千吨以上，后者我国的生产能力在数百吨。

目前生产 16-去氢孕烯酮醇乙酸酯和 3β - 羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯技术的基础仍为美国化学家 Marker 在上世纪四十年代发明的甾体皂甙元降解方法 (Marker: *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62 3350; 1941, 63 774; 1947, 69 2167)。即在乙酸酐和乙酸中，加压，高温 (200°C 以上) 裂解甾体皂甙元成为相应的假甾体皂甙元，再经铬酐氧化和消除反应给出相应的 16-脱氢孕烯酮醇。三步总得率大约为 60%。以薯蓣皂甙元为例，反应式如下：

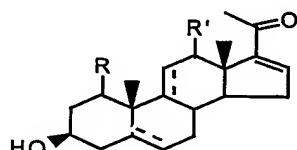


此降解方法虽然经不断改进 (Micovic I. V. *Synthesis*, 1990, 591)，但仍旧未能改变其缺点。即，未能革除降解过程的铬酐氧化反应，也就是说：甾体皂甙元降解过程中的环境污染问题仍未能解决。为此，田伟生等从 1991 年以来展开了对甾体皂甙元资源合理利用的研究。

本发明是田伟生等人之前发明专利(田伟生等：中国专利，专利号：96116304.6；中国专利，申请号：00127974.2；中国专利，申请号：01113196.9等)的延续。

发明概要

本发明设计以甾体皂甙元为起始原料，经裂解所得假甾甾体皂甙元不经纯化处理，在有机溶剂中，在有或无金属催化剂存在下，用双氧水代替铬酐氧化用现有技术裂解所获得的假甾甾体皂甙元，再经消除和水解反应直接给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物和4R(或S)-甲基- δ -戊内酯。所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；所述16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示：

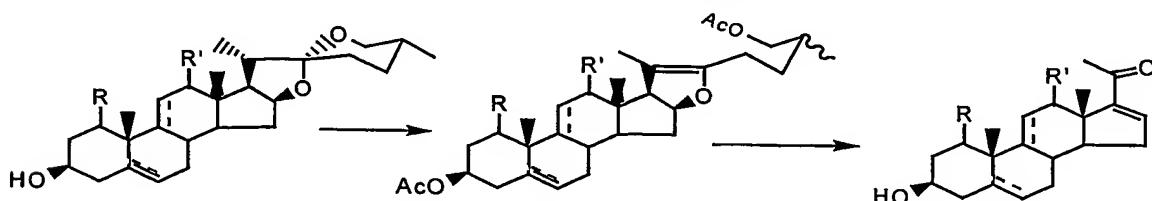


发明内容

本发明的目的是提供一种降解甾体皂甙元成为16-去氢孕烯醇酮及其同类产品的办法。

本发明设计以甾体皂甙元为起始原料，经裂解所得假甾甾体皂甙元不经纯化处理，直接采用金属催化的双氧水氧化、消除和水解反应给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物。4R(或S)-甲基- δ -戊内酯是此发明方法的另一产品。

本发明方法是在有机溶剂中，在有或无金属催化剂存在下，用双氧水代替铬酐氧化用现有技术裂解所获得的假甾甾体皂甙元，再经消除和水解反应直接给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物和4R(或S)-甲基- δ -戊内酯。如：



该方法具体操作步骤如下：

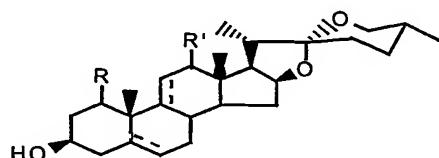
首先参照现生产方法高压裂解甾体皂甙元成为假甾体皂甙元。然后进行假甾体皂甙元的氧化、消除和水解反应即得 16-去氢孕烯酮醇及其同类物和 4R (或 S) — 甲基— δ —戊内酯。

本发明方法不同于发明人的前一发明专利（田伟生等：CN：01113196.9），即裂解甾体皂甙元所得假甾体皂甙元不需纯化，直接进行下一步的堆“一锅煮”的氧化、消除和水解反应。前前一发明专利中所述反应产物是 16-去氢孕烯酮醇乙酸酯，本发明方法直接给出 16-脱氢孕烯酮醇。

裂解所获假甾体皂甙元粗品未经纯化溶解在有机溶剂中，加入双氧水、金属催化剂和酸，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1，推荐为 1:1.5—2.5 :0.005—0.02: 0。反应在 0—80°C 进行，反应时间 10 分钟—24 小时。色谱跟踪反应至原料反应完全。加碱继续回流 0.5—2 小时使未消除水解反应未完全的 16—酯基—20—酮全部转化成为 16—去氢孕烯酮醇或其同类物和 4R (或 S) — 甲基—5—羟基—戊酸盐。减压除去部分有机溶剂，加水析出 16—去氢孕烯酮醇或其同类物。水层酸化，用有机溶剂提取获得 4R (或 S) — 甲基— δ —戊内酯。

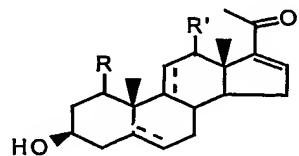
所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

所述甾体皂甙元结构如下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时，C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述 16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述金属催化剂包括：钨酸酐、钨酸盐、钒酸，钒酸盐，乙酰丙酮钒，钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸、杂多酸盐等。

所述的酸包括：乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸等羧酸；苯磺酸、对甲基苯磺酸等磺酸；硫酸、磷酸、亚磷酸等无机酸。

所述极性溶剂包括：二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、乙酸乙酯、乙酸等质子或非质子有机溶剂；

碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，碳酸钠，碳酸钾，碳酸锂，碳酸铯，碳酸氢钠，碳酸氢钾等在内的金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

本发明技术已经在百克以上规模进行了反复验证，此技术从根本上提高了甾体皂甙元的利用度，消除了原生产技术存在的金属铬化合物的环境污染问题，而且提高产品收率，更加适合生产需要。

具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

实施例 1

氧化降解知母皂甙元成为 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基— δ —戊内酯：

10 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 3.3 毫克 Na₂WO₄ • 2H₂O (0.01mmol)，5 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 50 毫升乙醇中，加 5% 氢氧化锂回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 6.3 克 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 84%。m. p. 186–8°C，氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 6.61 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.5 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH₃CO-), 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 316 (M⁺), 301 (M⁺-CH₃), 283 (M⁺-CH₃-H₂O), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 2.1 克 4S—甲基— δ —戊内酯，收率 80%。[α]²⁰_D - 13°

(c 0.8, CHCl₃), 红外光谱 (ν) : 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040cm⁻¹。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 0.96(d, 3H, J=6.6Hz), 1.88–2.06(m, 2H), 1.43–1.56(m, 1H), 3.83–3.90(m, 1H), 4.23–4.29(m, 1H)。质谱 (m/z, %) : 115(M⁺+1), 114(M⁺), 109, 56, 42。

实施例 2

氧化降解知母皂甙元成为 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基-δ-戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克 WO₃(0.1mmol)，10 克间苯二甲酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 66 克 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 88%。水层酸化后提取得 22 克 4S-甲基-δ-戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 3

氧化降解知母皂甙元成为 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基-δ-戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克 WO₃(0.1mmol)，1 克对甲基苯磺酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 60 克 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 80%。水层酸化后提取得 22 克 4S-甲基-δ-戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 4

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-去氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯：

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 20 毫克 (NH₄)₂MoO₄(0.1mmol)，5 克苯甲酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 500 毫升环己酮中，加 5% 氢氧化铯乙醇中回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 64 克 16-去氢孕烯酮

醇。收率 84%。m. p. 168—70°C 氢核磁共振谱(300MHz, CDCl₃) δ: 6.72(dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 5.38(d, J=4Hz, 1H, 6-H), 2.26(s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.85(s, 3H, 18-H), 0.88(s, 3H, 19-H) ppm. 质谱(m/z, %): 314(M⁺), 299(M⁺-CH₃), 281(M⁺-CH₃-H₂O), 253, 239, 229, 203, 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 22 克 4R-甲基-δ-戊内酯, 收率 80%。B. p. 83-89°C/15mmHg, [α]_D²⁰ + 13.6° (c 0.9 CHCl₃), 红外光谱(v): 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040cm⁻¹。氢核磁共振谱(300MHz, CDCl₃) δ: 0.96(d, 3H, J=6.6Hz), 1.88-2.06(m, 2H), 1.43-1.56(m, 1H), 3.83-3.90(m, 1H), 4.23-4.29(m, 1H)。质谱(m/z, %): 115(M⁺¹), 114(M⁺), 109, 56, 42。

实施例 5

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-去氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 182 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)] · 6H₂O (杂多酸, 磷钼酸铵, 0.1mmol), 50 毫升双氧水(30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 72 克 16-去氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 4R-甲基-δ-戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 6

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-去氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 3.48 克乙酰丙酮钒, 50 毫升双氧水(30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 71 克 16-去氢孕烯酮醇。收率 93%。水层酸化后提取得 24 克 4R-甲基-δ-戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 7

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯:

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二氯甲烷, 18 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)] · 6H₂O (杂多酸, 磷钼

酸铵，0.1mmol），5毫升双氧水（30%H₂O），搅拌反应2小时。加碳酸钾继续反应2小时，浓缩，加水，过滤获得72克16-去氢孕烯酮醇。收率95%。水层酸化后提取得24克4R-甲基-δ-戊内酯，收率88%。波谱数据同实施例4。

实施例8

氧化降解薯蓣皂甙元成为16-去氢孕烯酮醇和4R-甲基-δ-戊内酯：

100克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应1小时，减压除去溶剂，加入500毫升叔丁醇，23mg WO₃，2毫升磷酸，50毫升双氧水（30%H₂O），在油浴中回流搅拌反应2小时。加氢氧化钾继续回流2小时，浓缩，加水，过滤获得70克16-去氢孕烯酮醇。收率92%。水层酸化后提取得23克4R-甲基-δ-丁内酯，收率84%。波谱数据同实施例4。

实施例9

氧化降解剑麻皂甙元成为3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和4R-甲基-δ-戊内酯：

100克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应1小时，减压除去溶剂，加入500毫升丁醇，200毫克Na₃[P(W₁₂O₄₀)]₃，50毫升双氧水（30%H₂O），在80°C油浴中搅拌反应2小时。加氢氧化钠继续回流2小时，浓缩，加水，过滤获得70克3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率92%。m.p. 207-9°C, [α]²⁰_D + 51°(c 0.9 CHCl₃)，氢核磁共振谱(300MHz, CDCl₃)δ: 6.59(dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.45(m, 1H, 3-H), 2.26(s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.83(s, 3H, 18-H), 0.89(s, 3H, 19-H)ppm. 质谱(m/z, %): 316(M⁺), 301(M⁺-CH₃), 283(M⁺-CH₃-H₂O), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得21克4R-甲基-δ-戊内酯，收率80%。数据同实施例4。

实施例10

氧化降解剑麻皂甙元成为3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和4R-甲基-δ-戊内酯：

10克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应1小时，减压除去溶剂，加入50毫升二甲基甲酰胺，48mg Na₂MoO₄·2H₂O(0.2mmol)，0.1毫升硫酸，5毫升双氧水（30%H₂O），在80°C油浴中搅拌反应2小时。加氢氧化钾继续回流2小时，浓缩，加水，过滤获得6.8克3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率

90%。波谱数据同实施例 9。水层酸化后提取得 23 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 11

氧化降解剑麻皂甙元成为 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R—甲基—δ—戊内酯：

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 186mg $H_7[(PMo_2O_7)_6] \cdot xH_2O$ (0.1mmol)，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，在 500 毫升 5%氢氧化钾乙醇中回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮 65 克。收率 86%。波谱数据同实施例 9。水层酸化后提取得 22 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 81%。波谱数据同实施例 4。

实施例 12

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基—δ—戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 V_2O_5 (0.2mmol)，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 70 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。
m. p. 203–205°C, $[\alpha]_D^{25} = +2.0$ ($c=1.00$)，红外光谱 (ν)：1645, 1580 cm^{-1} ，氢核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6.90 (m, 1H, 16-H), 2.37 (s, 3H, CH_3CO- , 21-H), 0.87 (s, 3H, 18-H), 0.82 (s, 3 H, 19-H)。水层酸化后提取得 23 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 13

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基—δ—戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 MoO_3 ，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 3 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加

水，过滤获得 70 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。水层酸化后提取得 23 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 14

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基- δ -戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 W_0_3 (0.2mmol)，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水(30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 71 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 92%。水层酸化后提取得 23 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 15

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基- δ -戊内酯：

10 克溶解洛柯皂甙元在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克 $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ (0.1mmol)，1 毫升磷酸，5 毫升双氧水(30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 12。水层酸化后提取得 24 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 16

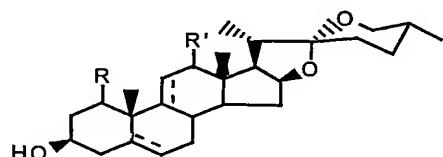
氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基- δ -戊内酯：

10 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克 $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ (0.1mmol)，1 克丁酸，5 毫升双氧水(30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 12。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

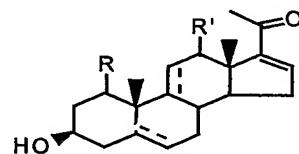
权利要求

1. 一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是在有机溶剂中和 0—80°C 下，裂解甾体皂甙元所得不经纯化或纯化的假甾体皂甙元在金属催化剂和酸存在下与双氧水反应 30 分钟—24 小时，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1，产物未经分离(二氯甲烷等氯代溶剂除外)加碱回流 0.5—2 小时获得 16-去氢孕烯酮醇或其同类物和 3R(或 S)—甲基—4—羟基—戊酸盐，

所述甾体皂甙元结构如下结构式如下所示：



所述 16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构式如下所示：



上述二结构式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H,

所述金属催化剂是钨酸酐、钨酸盐、钒酸、钒酸盐、乙酰丙酮钒、钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸或杂多酸盐；

所述的酸是包括乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸或间苯二甲酸、苯磺酸或对甲基苯磺酸在内的有机酸以及包括在内的磺酸以及包括硫酸、磷酸、亚磷酸在内的无机酸；

所述的极性溶剂是包括二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、乙酸、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈、乙酸乙酯或乙酸在内的质子或非质子有机溶剂；

所述的碱是包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸

钾、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钠或碳酸氢钾在一价金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

2, 如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述甾体皂甙元是薯蓣皂甙元、剑麻皂甙元、知母皂甙元或蕃麻皂甙元。

3, 如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.5-2.5 :0.005-0.02:0.

4, 如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的产物加水析出 16-去氢孕烯酮醇或其同类物、水层酸化，用有机溶剂提取获得 4R (或 S) - 甲基- δ -戊内酯。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J7/00, C07J71/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07J7/00 C07J71/00 C07J1/00 C07J3/00 C07J9/00 C07J21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, PAJ, CNKI, Chemical Abstract

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN A 1341603 (Shanghai Institute of Organic Chemistry, China Academy of Science), 27. March. 2002 (27. 03. 2002), whole document	1-4
A	CN C 1061985 (Shanghai Institute of Organic Chemistry, China Academy of Science), 14. Feb. 2001 (14. 02. 2001), whole document	1-4
A	CN A 1299821 (Shanghai Institute of Organic Chemistry, China Academy of Science), 20. June. 2001 (20. 06. 2001), whole document	1-4
A	CN C 1055930 (Shanghai Institute of Organic Chemistry, China Academy of Science), 30. August. 2000 (30. 08. 2000), whole document	1-4
A	US A 4753932 (Roussel Uclaf Corp.), 28. 6月. 1988(28. 06. 1988), whole document	1-4
A	Chinese Journal of Pharmaceuticals, Vol.31, No.5, 2000, HAN Guangdian et al, "Development of Total Synthesis of Contraceptive Steroid Drugs in China", p231-236	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15. July. 2004 (15. 07. 2004)

Date of mailing of the international search report

29 · JUL 2004 (29 · 07 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/
6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088, Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Xiao Peng


Telephone No. 86-10-62085625

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/000636

Patent document cited in report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN A 1341603	27. 03. 2002	-	-
CN C 1061985	14. 02. 2001	-	-
CN A 1299821	20. 06. 2001	-	-
CN C 1055930	30. 08. 2000	-	-
US A 4753932	28. 06. 1988	IE L 860083 DK A 13286 AU B 5228386 FR AB 2576025 EP AB 0188396 JP A 61168029 JP B 7072193 JP C 2052483 ZAA 8600146 HUA 41047 ES A 8801509 HU B 196825 AU B 582618 AT T 45955 DE D 3665306 CAA 1266466 KR B 9305993 JP B2 2687209	14. 07. 1986 15. 07. 1986 17. 07. 1986 18. 07. 1986 23. 07. 1986 29. 07. 1986 02. 08. 1995 10. 05. 1996 25. 03. 1987 30. 03. 1987 16. 03. 1988 30. 01. 1989 06. 04. 1989 15. 09. 1989 05. 10. 1989 06. 03. 1990 01. 07. 1993 08. 12. 1997

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000636

A. 主题的分类

C07J7/00, C07J71/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7 C07J7/00 C07J71/00 C07J1/00 C07J3/00 C07J9/00 C07J21/00

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, PAJ, CNKI, Chemical Abstract

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN A 1341603 (中国科学院上海有机化学研究所), 27.3月.2002 (27.03.2002), 全文	1-4
A	CN C 1061985 (中国科学院上海有机化学研究所), 14.2月.2001 (14.02.2001), 全文	1-4
A	CN A 1299821 (中国科学院上海有机化学研究所), 20.6月.2001(20.06.2001), 全文	1-4
A	CN C 1055930 (中国科学院上海有机化学研究所), 30.8月.2000 (30.08.2000), 全文	1-4
A	US A 4753932 (Roussel Uclaf 公司), 28.6月.1988(28.06.1988), 全文	1-4
A	中国医药工业杂志, 第 31 卷第 5 期, 2000 年 5 月出版, 韩广甸等, “我国全合成避孕甾体药物的发展”, 第 231-236 页	1-4

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“&” 同族专利的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

国际检索实际完成的日期 15.7月.2004 (15.07.2004)	国际检索报告邮寄日期 29·7月2004 (29·07·2004)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  电话号码: (86-10)62085623

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/000636

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN A 1341603	27. 03. 2002	-	-
CN C 1061985	14. 02. 2001	-	-
CN A 1299821	20. 06. 2001	-	-
CN C 1055930	30. 08. 2000	-	-
US A 4753932	28. 06. 1988	IE L 860083 DK A 13286 AU B 5228386 FR AB 2576025 EP AB 0188396 JP A 61168029 JP B 7072193 JP C 2052483 ZA A 8600146 HUA 41047 ES A 8801509 HUB 196825 AU B 582618 AT T 45955 DED 3665306 CA A 1266466 KR B 9305993 JP B2 2687209	14. 07. 1986 15. 07. 1986 17. 07. 1986 18. 07. 1986 23. 07. 1986 29. 07. 1986 02. 08. 1995 10. 05. 1996 25. 03. 1987 30. 03. 1987 16. 03. 1988 30. 01. 1989 06. 04. 1989 15. 09. 1989 05. 10. 1989 06. 03. 1990 01. 07. 1993 08. 12. 1997